

JP2001226362

**Title:**

**AMINO ALCOHOL DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME**

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide an amino alcohol derivative having a synapse formation stimulating activity, low in toxicity and having an improved histological migration property, a pharmaceutically permissible salt thereof, and a medicine containing the derivative or the salt, especially a therapeutic agent or a brain protecting agent for neurological diseases. **SOLUTION:** An amino alcohol derivative expressed by the formula (1) [wherein, \* expresses an asymmetric carbon; and R expresses the residue of a carboxylic acid derivative shown by the following (1) to (3): (1) a (poly) glycine residue of  $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$  (m is 1-3; Z is a protecting group for an amino group or an alkanoyl group); (2) a carboxylic acid derivative residue shown by  $\text{COWY}$  (W is an alkylene or a cycloalkylene; Y is OH, a monosaccharide residue, an aryl, an alkoxyl or the like); and (3) the residue of a dicarboxylic acid or its derivative shown by  $\text{COWCOX}$  (W is an alkylene or a cycloalkylene; X is OH, an alkoxyl, an alkyl, an  $\alpha$ -amino acid residue or  $\text{NR}_1\text{R}_2$  ( $\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  are each H, an alkyl, a hydroxyalkyl or the like))) or a pharmaceutically permissible salt thereof.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-226362  
(P2001-226362A)

(43) 公開日 平成13年8月21日 (2001.8.21)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターマコト\* (参考)

C 0 7 D 295/12  
A 6 1 K 31/5375  
A 6 1 P 9/10  
25/00  
25/02

C 0 7 D 295/12  
A 6 1 K 31/5375  
A 6 1 P 9/10  
25/00  
25/02

Z 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-370009(P2000-370009)

(22) 出願日 平成12年12月5日 (2000.12.5)

(31) 優先権主張番号 特願平11-346526

(32) 優先日 平成11年12月6日 (1999.12.6)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000193524

生化学工業株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72) 発明者 増田 広之

東京都武蔵村山市中央1-13-17

(72) 発明者 神保 雅之

東京都中野区鷺ノ宮5-2-1

(72) 発明者 酒井 啓一郎

埼玉県和光市大字下新倉956

(72) 発明者 松崎 祐二

埼玉県入間市小谷田3-1-39

(74) 代理人 100068065

弁理士 長谷川 一 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノアルコール誘導体及びそれを含有する医薬

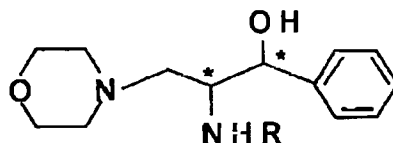
(57) 【要約】

【課題】 シナプス形成促進活性を有し、低毒性で組織移行性が改良されたアミノアルコール誘導体、その薬学的な許容塩並びにそれらを含む医薬、特に神経疾患の治

療剤または脳保護剤を提供する。

【解決手段】 式 (I) で示されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【化1】



(I)

式中、\*は不斉炭素を示し、Rは下記①～③で示されるカルボン酸誘導体類の残基を表す。

① (COCH<sub>2</sub>NH)mZの(ポリ)グリシンの残基 (m:1～3、Z: 基の保護基、 基)

② CO-W-Yで示されるカルボン酸誘導体残基 (W: 基、 基、 Y:OH基、単糖残基、

基、 基等)

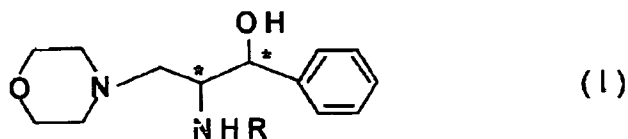
③ CO-W-CO-Xで示されるジカルボン酸又はその誘導体残基 (ただし、W: 基、 基、 XはOH基、 基、 基、α- 酸残基、またはNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は:H、 基、 基等)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)で示されるアミノアルコール誘導

体又は薬学的に許容されるその塩。

【化1】



上記式中、\*は不斉炭素を示し、Rは下記①若しくは②で示されるモノカルボン酸誘導体の残基、又は③で示されるジカルボン酸またはその誘導体の残基を表す。

①  $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$ で示されるグリシンまたはポリグリシンの残基（但し、 $m$ は1～3の整数を、Zはアミノ基の保護基またはアルカノイル基を示す）

②  $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$ で示されるカルボン酸誘導体の残基（但し、Wはアルキレン基またはシクロアルキレン基、Yはヒドロキシル基、単糖残基、置換基を有し得るアール基、またはアルキル鎖中に酸素原子を含み得るアルコキシ基を示す）

③  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$ で示されるジカルボン酸またはその誘導体の残基〔但し、Wはアルキレン基またはシクロアルキレン基、Xはヒドロキシル基、鎖状若しくは環状のアルコキシ基、アルキル基、 $\alpha$ -アミノ酸残基、又は  $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、アルキル鎖中に酸素原子を含み得る鎖状若しくは環状のアルキル基、アルキル鎖中に酸素原子を含み得る鎖状若しくは環状のヒドロキシアルキル基を表す)を示す]

【請求項2】式(1)において、Rが下記①乃至③のいずれかで表されることを特徴とする請求項1記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

①  $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$  (Zは炭素数8～15のアルキルオキシカルボニル基および炭素数5～7のアルコキシカルボニル基から選ばれるアミノ保護基または炭素数4～8のアルカノイル基を示す)

②  $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$  (Wは炭素数1～12のアルキレン基または炭素数4～8のシクロアルキレン基であり、Yはヒドロキシル基、グルコース残基、ガラクトース残基、N-アセチルグルコサミン残基、N-アセチルガラクトサミン残基、マンノース残基、フコース残基、シアル酸残基、置換基を有し得るフェニル基、炭素数1～6のアルコキシ基またはアルキル鎖中に1～3個の酸素原子を含む炭素数4～12のアルコキシ基を示す)

③  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  [Wは炭素数1～12のアルキレン基または炭素数4～8のシクロアルキレン基であり、Xはヒドロキシル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数5～8のシクロアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、側鎖に反応性の官能基を有する $\alpha$ -アミノ酸残基または  $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、炭素数1～6のアルキル基、シクロヘキシル基または炭素数2～4のヒドロキシアルキル基

を示す)を示す]。

【請求項3】式(1)において、Rが下記①乃至③のいずれかで表されることを特徴とする請求項1記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

①  $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$  (Zはベンジルオキシカルボニル基、 $\epsilon$ -ブトキシカルボニル基またはヘキサノイル基を示す)

②  $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$  (Wは炭素数1～9のアルキレン基、Yはヒドロキシル基、グルコース残基、ガラクトース残基、N-アセチルグルコサミン残基、N-アセチルガラクトサミン残基、シアル酸残基、炭素数1～3のアルコキシ基で置換されたフェニル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはアルキル鎖中に1個の酸素原子を含む炭素数6～8のアルコキシ基を示す)

③  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  [Wは炭素数2～8のアルキレン基またはシクロヘキシル基であり、Xはヒドロキシル基；炭素数1～4のアルコキシ基；シクロヘキシルオキシ基；メチル基；リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、オルニチン、システイン、セリン、トレオニンおよびチロシンから選ばれるアミノ酸残基、あるいは  $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、炭素数1～6の直鎖アルキル基、シクロヘキシル基またはヒドロキシエチル基を示す)を示す]

【請求項4】式(1)において、Rは  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  で表され、且つ、Wは炭素数2～8のアルキレン基であり、Xはヒドロキシル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはメチル基であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】式(1)において、Rは  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  で表され、且つ、Wは炭素数4～8のアルキレン基であり、Xはリジン残基またはオルニチン残基であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】式(1)において、Rは  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  で表され、且つ、Wは炭素数4～8のアルキレン基またはシクロヘキシル基であり、Xは  $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ヘキシル基、シクロヘキシル基またはヒドロキシエチル基)であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその

塩。

【請求項7】式(Ⅰ)において、RはC O-W-Yで表され、且つ、Wはノニレン基であり、Yはヒドロキシル基であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】式(Ⅰ)において、RはC O-W-Yで表され、且つ、Wはメチレン基であり、Yはn-ブトキシ基またはアルキル鎖中に1個の酸素原子を含む炭素数6～8のアルコキシ基であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】式(Ⅰ)において、RはC O-W-Yで表され、且つ、Wはオクチレン基であり、Yはシアル酸残基であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】請求項1乃至9のいずれか1項記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項11】式(Ⅰ)において、Rが①で表されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する請求項10記載の医薬。

【請求項12】式(Ⅰ)において、Rが②で表されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する請求項10記載の医薬。

【請求項13】式(Ⅰ)において、Rが③で表されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する請求項10記載の医薬。

【請求項14】神経疾患の治療剤である請求項10乃至13のいずれか1項記載の医薬。

【請求項15】脳保護剤である請求項10乃至13のいずれか1項記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、セラミド類縁体であるアミノアルコール誘導体及びそれを含有する医薬、特に神経疾患の治療剤及び脳保護剤に関する。

【0002】

【従来の技術】スフィンゴ糖脂質(以下、GSLという)は、哺乳動物細胞の細胞表面膜構成成分として存在しており、生理活性物質のレセプター機能、細胞間相互認識機能及び細胞間相互作用等を介して発生、増殖、分化、癌化及び免疫反応等の細胞機能に重要な役割を果たしている。なかでもガングリオシドはシアル酸を含有するGSLで、末梢神経損傷や中枢神経障害等の神経疾患の回復、すなわち神経の再生促進や神経伝達過程に活性を持つといわれ、現在までに神経系の種々の病態モデルに対する外因性ガングリオシドの有効性が検討されている。既に、これを利用した薬剤としてイタリアでクロナ

シアル(Cronassial<sup>TM</sup>)なる薬剤が上市され、関連する特許も知られている(特公昭62-50450号)。

【0003】現在、ガングリオシドの機能を探る手法として最も多く使われているものは、実験系に外からガングリオシドを添加するというタイプのものであるが、その場合内因性ガングリオシドとの関連が問題となる。つまり、細胞膜に存在する内因性ガングリオシドが種々の細胞表面受容体等と既に複合体を形成している中に、更にガングリオシドを添加して導きだされる結果は、内因性ガングリオシドの真の細胞生理学的意義を常に反映しているとは限らないと考えられるからである。したがって、ガングリオシドの細胞生理学上における本来の役割を知るためには、内因性GSLの生合成を特異的に変化させる方法が必要であった。

【0004】ところで、セラミドのアナログであるD-トトレオ-1-フェニル-2-デカノイルアミノ-3-モルホリノ-1-プロパノール(D-トトレオ-PDMP)がグルコシルセラミド生合成酵素を特異的に阻害し、グルコシルセラミドを出発物質とする全てのGSLの細胞内含量を著しく減少させることが報告され(J. Lipid. Res., 28, p565-571, 1987)、更に、D-トトレオ-PDMPにより神経突起の伸展が抑制されることも報告されている(J. Biochem., 110, p96-103, 1991)。また、D-トトレオ-PDMPがシナプス機能を抑制し、この抑制は種々のガングリオシドのなかでGQ1bにより特異的に解除されることが見出されている(Biochem. Biophys. Res. Commun., 222, p494-498, 1996)。これらの結果より、ガングリオシドGQ1bはシナプス機能に必須の活性分子であることが示唆され、内因性ガングリオシドの神経機能に及ぼす重要性が認識されている。

【0005】一方、D-トトレオ-PDMPの光学対掌体であるL-トトレオ-PDMP(単に「L-PDMP」ということもある)は、GSLの生合成を促進する可能性が示唆されている(J. Cell. Physiol., 141, p573-583, 1989)。また、L-トトレオ-PDMP等の2-アシルアミノプロパノール誘導体が、神経細胞のガングリオシド生合成を促進し、神経突起伸展促進効果(J. Neurochem., 67, p1821-1830, 1996)及びシナプス形成促進効果を発揮し、神経疾患治療剤として有望であることも示されている(PCT国際公開WO95/05177)。

【0006】更に、L-トトレオ-PDMPの神経栄養因子様活性の作用機序の解明を目的とし、N-メチル-D-アスパラテート(NMDA)や脳由来神経栄養因子(Brain Derived Neurotrophic Factor;BDNF)等でシナプス伝達を持続的に亢進したときに活性化されるMAPキナーゼ(MAPkinase;mitogen-activated protein kinase)に対する、これらの物質の影響について検討した結果、L-トトレオ-PDMPはシナプス形成促進効果に比例してMAPキナーゼを長時間活性化させることが判明し、さらにL-トトレオ-PDMPはGQ1b合成酵素活

性を上昇させることが見出されている (Biochem. Biophys. Res. Commun., 237, p595-600, 1997)。しかし、L-トレオ- PDMP は、生体内で薬効を発揮するには、薬効毒性比、組織移行性について更に改良の余地があると判断された。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、L-トレオ- PDMP 等の 2-アシルアミノプロパノール誘導体のアシルアミノ基を改変することにより、該誘導体を哺乳動物に投与した際、毒性が低く、誘導体の組織移行性が著しく改善されることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成させるに至った。本発明の目的は、シナプス形成促進活性および／または糖脂質合成促進

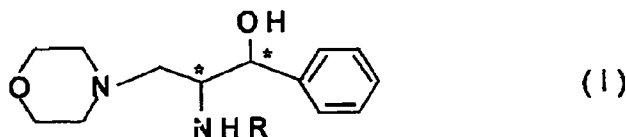
活性を有し、毒性が低く、組織移行性が改良されたアミノアルコール誘導体または薬学的に許容されるその塩を提供することである。本発明の他の目的は、該アミノアルコール誘導体を含む医薬、特に神経疾患の治療剤または脳保護剤を提供することにある。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、セラミド類縁体であるアミノアルコール誘導体及びそれを含有する医薬、特に神経疾患の治療剤及び脳保護剤に関するものであり、本発明の第1の要旨は、以下に示す通りである。

(1) 式 (I) で示されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

#### 【化1】



【0009】式中、\*は不斉炭素を示し、Rは下記①若しくは②で示されるモノカルボン酸誘導体の残基、又は③で示されるジカルボン酸またはその誘導体の残基を表す。

①  $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$  で示されるグリシンまたはポリグリシンの残基 (ただし、 $m$  は 1~3 の整数を、 $Z$  はアミノ基の保護基またはアルカノイル基を示す)

②  $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$  で示されるカルボン酸誘導体の残基 (ただし、 $\text{W}$  はアルキレン基またはシクロアルキレン基、 $\text{Y}$  はヒドロキシル基、単糖残基、置換基を有し得るアリール基、またはアルキル鎖中に酸素原子を含み得るアルコキシ基を示す)

③  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  で示されるジカルボン酸またはその誘導体の残基 [ただし、 $\text{W}$  はアルキレン基またはシクロアルキレン基、 $\text{X}$  はヒドロキシル基、鎖状若しくは環状のアルコキシ基、アルキル基、 $\alpha$ -アミノ酸残基、または  $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  はそれぞれ同一または異なる水素原子、アルキル鎖中に酸素原子を含み得る鎖状若しくは環状のアルキル基、アルキル鎖中に酸素原子を含み得る鎖状若しくは環状のヒドロキシアルキル基を表す) を示す]。

【0010】本発明の第2の要旨は、

(2) 上記式 (I) で示されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬に存する。なお、一般式 (I) の化合物には4種類の立体配置 (1S, 2S)、(1S, 2R)、(1R, 2S)、(1R, 2R) が存在するが、神経疾患の治療剤または脳保護剤の有効成分としては、立体配置が (1S, 2S) である L-トレオ体が好ましい。

【0011】本発明の好適な態様として以下のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を挙げることが出来る。

(a) 上記式 (I) において、R が下記①乃至③のいずれかで表されることよりなる上記式 (I) に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

①  $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$  ( $Z$  は炭素数 8~15 のアルキルオキシカルボニル基および炭素数 5~7 のアルコキシカルボニル基から選ばれるアミノ保護基または炭素数 4~8 のアルカノイル基を示す)

②  $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$  ( $\text{W}$  は炭素数 1~12 のアルキレン基または炭素数 4~8 のシクロアルキレン基であり、 $\text{Y}$  はヒドロキシル基、グルコース残基、ガラクトース残基、N-アセチルグルコサミン残基、N-アセチルガラクトサミン残基、マンノース残基、フコース残基、シアル酸残基、置換基を有し得るフェニル基、炭素数 1~6 のアルコキシ基またはアルキル鎖中に 1~3 個の酸素原子を含む炭素数 4~12 のアルコキシ基を示す)

③  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  [ $\text{W}$  は炭素数 1~12 のアルキレン基または炭素数 4~8 のシクロアルキレン基であり、 $\text{X}$  はヒドロキシル基、炭素数 1~8 のアルコキシ基、炭素数 5~8 のシクロアルコキシ基、炭素数 1~6 のアルキル基、側鎖に反応性の官能基を有する  $\alpha$ -アミノ酸残基または  $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  はそれぞれ同一または異なる水素原子、炭素数 1~6 のアルキル基、シクロヘキシル基または炭素数 2~4 のヒドロキシアルキル基を示す) を示す]。

【0012】(b) 上記式 (I) において、R が下記①乃至③のいずれかで表されることよりなる上記式 (I) に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

①  $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$  ( $Z$  はベンジルオキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基またはヘキサノイル基を示す)

②  $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$  ( $\text{W}$  は炭素数 1~9 のアルキレン基、

Yはヒドロキシル基、グルコース残基、ガラクトース残基、N-アセチルグルコサミン残基、N-アセチルガラクトサミン残基、シアル酸残基、炭素数1～3のアルコキシ基で置換されたフェニル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはアルキル鎖中に1個の酸素原子を含む炭素数6～8のアルコキシ基を示す)

③  $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$  [Wは炭素数2～8のアルキレン基またはシクロヘキシレン基であり、Xはヒドロキシル基；炭素数1～4のアルコキシ基；シクロヘキシルオキシ基；メチル基；リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、オルニチン、システイン、セリン、トレオニンおよびチロシンから選ばれるアミノ酸残基、あるいは $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、炭素数1～6の直鎖アルキル基、シクロヘキシル基またはヒドロキシエチル基を示す)を示す]

【0013】(c) 上記式(I)において、Rは $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$ で表され、且つ、Wは炭素数2～8のアルキレン基であり、Xはヒドロキシル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはメチル基であることよりなる上記式(1)に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

(d) 上記式(I)において、Rは $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$ で表され、且つ、Wは炭素数4～8のアルキレン基であり、Xはリジン残基またはオルニチン残基であることよりなる上記式(1)に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【0014】(e) 上記式(I)において、Rは $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$ で表され、且つ、Wは炭素数4～8のアルキレン基またはシクロヘキシレン基であり、Xは $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基またはヒドロキシエチル基)であることよりなる上記式(1)に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【0015】(f) 上記式(I)において、Rは $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$ で表され、且つ、Wはノニレン基であり、Yはヒドロキシル基であることよりなる上記式(1)に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

(g) 上記式(I)において、Rは $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$ で表され、且つ、Wはメチレン基であり、Yはn-ブトキシ基またはアルキル鎖中に1個の酸素原子を含む炭素数6～8のアルコキシ基であることよりなる上記式(1)に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【0016】(h) 上記式(I)において、Rは $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$ で表され、且つ、Wはオクチレン基であり、Yはシアル酸残基であることよりなる上記式(1)に記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその

塩。

【0017】更に、本発明の好適な医薬の態様として上記の(1)、(a)～(h)のいずれかに記載のアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする神経疾患の治療剤又は脳保護剤を挙げることが出来る。

【0018】

【発明の実施の形態】以下、本発明を具体的に説明する。本発明の化合物は式(I)で示されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩(以下、「本発明化合物」ということもある。)であり、式中における置換基Rの定義①～③は上記に示したとおりであるが、置換基①～③に相応するこれらの具体例を以下に示す。式(I)において、Rが $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$ である本発明化合物としては、mは1～3、好ましくは1または2であり、Zは炭素数8～15のアラルキルオキシカルボニル基および炭素数5～7のアルコキシカルボニル基から選ばれるアミノ保護基または炭素数4～8のアルカノイル基であるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩が挙げられる。

【0019】アミノ保護基としては、ウレタン型の保護基が挙げられ、具体的にはベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ブromoベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシフェニルアゾベンジルオキシカルボニル基、p-フェニルアゾベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基またはシクロペンチルオキシカルボニル基が挙げられ、好ましくはベンジルオキシカルボニル基またはt-ブトキシカルボニル基である。アルカノイル基としては好ましくはヘキサノイル基が挙げられる。Rが $(\text{COCH}_2\text{NH})_m\text{Z}$ である式(I)で示されるより具体的な化合物としては、(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルグリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルグリシルグリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(n-ブトキシ)カルボニルグリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(n-ヘキサノイル)グリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールが挙げられる。

【0020】式(I)において、Rが $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$ である本発明化合物としては、Wは炭素数1～12のアルキレン基または炭素数4～8のシクロアルキレン基であり、Xはヒドロキシル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数5～8のシクロアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、側鎖に反応性の官能基(例えば、アミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、ヒドロキシル基)を有する $\alpha$ -アミノ酸残基または $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、炭素数1～6

のアルキル基、シクロヘキシル基または炭素数2～4のヒドロキシルアルキル基を示す)であるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩が挙げられる。これらの中より具体的には、Wは炭素数2～8のアルキレン基またはシクロヘキシレン基であり、Xはヒドロキシル基、炭素数1～4のアルコキシ基、シクロヘキシルオキシ基、メチル基、またはリジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、オルニチン、システイン、セリン、トレオニンおよびチロシンから選ばれるアミノ酸残基あるいは $\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なる水素原子、炭素数1～6の直鎖アルキル基、シクロヘキシル基またはヒドロキシエチル基を示す)である化合物が挙げられる。

【0021】Rが $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$ である式(I)の具体的な化合物としては、(1S, 2S)-2-(n-ブトキシ)ブタンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-エトキシヘキサジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-イソプロポキシヘキサジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(n-ブトキシヘキサジオイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-メトキシデカンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(9-カルボキシノナノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(7-オキソオクタノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S, 12S)-2-(12-アミノ-7-アザ-6-オキソ-12-カルボキシデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S, 16S)-2-(16-アミノ-11-アザ-10-オキソ-16-カルボキシヘキサデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールが挙げられる。

【0022】更に、(1S, 2S)-2-(3-ブチルカルバモイル)プロピオニルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(N-ブチル-N-メチルアミノ)ブタンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(5-エチルカルバモイル)ペンタノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(5-シクロヘキシルカルバモイル)ペンタノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(5-ヘキシルカルバモイル)ペンタノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(9-ブチルカルバモイル)ノナノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、

(1S, 2S)-2-(9-ヘキシルカルバモイル)ノナノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(N,N-ジエタノールアミノ)デカンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(シクロヘキサノ-4-ヘキシルカルバモイル-1-カルボニル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールも挙げられる。

【0023】更に式(I)において、Rが $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$ である本発明化合物としては、Wは炭素数1～12のアルキレン基または炭素数4～8のシクロアルキレン基であり、Yはヒドロキシル基、グルコース残基、ガラクトース残基、N-アセチルグルコサミン残基、N-アセチルガラクトサミン残基、マンノース残基、フコース残基、シアル酸残基、置換基を有し得るフェニル基、炭素数1～6のアルコキシ基またはアルキル鎖中に1～3個の酸素原子を含む炭素数4～12のアルコキシ基であるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩が挙げられる。これらの中より具体的には、Wは炭素数1～9のアルキレン基、Yはヒドロキシル基、グルコース残基、ガラクトース残基、N-アセチルグルコサミン残基、N-アセチルガラクトサミン残基、シアル酸残基、炭素数1～3のアルコキシ基で置換されたフェニル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはアルキル鎖中に1個の酸素原子を含む炭素数6～8のアルコキシ基である化合物が例示される。

【0024】Rが $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$ である一般式(I)の具体的な化合物としては、(1S, 2S)-2-(10-ヒドロキシデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(9-シアリルノナノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(3-オキサヘプタノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(3,6-ジオキサデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、(1S, 2S)-2-(3,6-ジオキサデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールが挙げられる。

【0025】本発明化合物中、毒性が低く、シナプス形成活性が高い化合物の具体例としては特に、上記式(I)において、Rが $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}-\text{X}$ で示される化合物又はRが $\text{CO}-\text{W}-\text{Y}$ で示される化合物であり、WおよびX若しくはYで示される基がそれぞれ表1に示す以下の組合せからなる化合物が挙げられる。

【0026】

【表1】

表-1

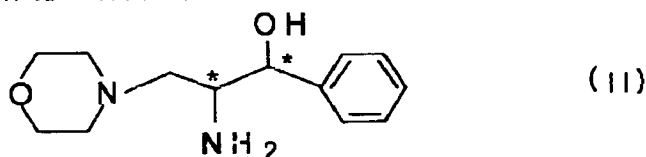
W	X	Y	No. *
エチレン基	プトキシ基		5
ブチレン基	リジン残基		26
オクチレン基	リジン残基		27
ブチレン基	エチルアミノ基		11
オクチレン基	ブチルアミノ基		14
ノニレン基		ヒドロキシル基	23
オクチレン基		シアル酸残基	28
メチレン基		プトキシエチレンオキシ基	19
メチレン基		ヘキシルオキシエチレンオキシ基	21

\* No. : 化合物番号 (後記の実施例番号に相当する)

【0027】式(I)で示される本発明のアミノアルコール誘導体は、式(II)で示されるアミノアルコール誘導体のアミノ基に、置換基Rに対応するカルボン酸又はその反応性誘導体を用い、自体既知の方法であるペプチ

ド結合生成反応によりRを導入することによって得られるが、このような方法に限定されるものではない。

【化2】



【0028】Rに対応するカルボン酸誘導体に、反応性の高い官能基が含まれる場合は、この官能基をあらかじめ適当な保護基で保護し、所望のペプチド結合生成反応を行った後、脱保護させてもよい。また、脱保護により得られた反応性官能基(例えばアミノ基、カルボキシ基)に自体既知の方法であるペプチド結合生成反応またはエステル化反応を繰り返すことにより、所望の化合物を得ることができる。

【0029】ペプチド結合生成方法としては、上記Rに対応するカルボン酸と縮合剤を用いる方法、酸無水物を用いる方法、酸ハロゲン化物を用いる方法等が例示される。具体的には、式(II)で示されるアミノアルコール誘導体又はその酸付加塩(例、塩酸塩)を水、塩化メチレン、ピリジン、エタノール等の溶媒中、上記カルボン酸と縮合剤[例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)や水溶性カルボジイミド(WSC)、より具体的には1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)]と必要に応じてN-ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いて反応させる方法、酸無水物又は酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物)と塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基)を用いて反応さ

せる方法等が例示される。なお、反応の際に使用する溶媒は、ペプチド結合生成反応を阻害せず、上記アミノアルコール誘導体およびカルボン酸誘導体を溶解するものであれば、特に限定されるものではない。

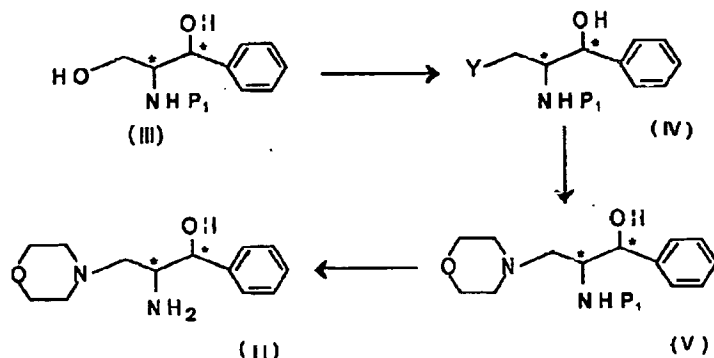
【0030】ペプチド結合生成反応は、通常約0~50℃、好ましくは室温下(5~35℃(JIS K0050))、数時間~数日間、好ましくは10時間~2日間行われるが、反応条件は当業者であれば予備実験によって適宜に設定することができる。ペプチド結合生成反応の後、酢酸エチル、クロロホルム等による溶媒抽出、各種クロマトグラフィー(吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー等)、結晶化等の自体既知の精製手段を適宜に組み合わせて式(I)で表される本発明化合物を精製・単離することができる。

【0031】本発明化合物の出発物質である式(II)の化合物の製法としては、特開平9-216856号公報に記載されているような公知の方法を適宜採用することができる。具体的には次に示すように、式(III)で表されるキラル化合物を出発物質として使用し、下記工程の反応式に従い順次反応させることにより所望の立体配置を有する化合物として得られる。

【0032】

【化3】





【0033】(工程式中、\*は不斉炭素を表し、P<sub>1</sub> はアミノ基の保護基であり、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、フルオレニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。Yはメタンスルホニル、トリハロゲノメタンスルホニル、P-トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、P-ブロモベンゼンスルホニル基等の脱離基を表す)

【0034】すなわち、式(III)で示されるアミノアルコール誘導体の1級水酸基のみに脱離基(Y)を導入して式(IV)で示される化合物とした後、該化合物にモルホリンを反応させて式(V)で示されるアミノアルコール誘導体となし、該化合物よりP<sub>1</sub>を脱離させることにより、式(II)で示されるキラルなアミノアルコール誘導体を得ることができる。このようにして得られた式(II)の化合物は、上記の反応に従い式(I)の化合物に誘導される。

【0035】本発明の式(I)で示される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸、リン酸、硫酸、硝酸等の無機酸塩、ギ酸、酢酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸(メシル酸)、P-トルエンスルホン酸(トシル酸)等の有機酸の塩をあげることができる。このような塩の製造は自体既知の方法によって行うことができ、例えば式(I)で示される化合物(遊離型)をアルコール等の適宜な溶媒に溶解し、通常等モル程度の上記の酸を添加して反応させ、所望により溶媒を留去すればよい。

【0036】本発明化合物の式(I)で示されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩は、糖脂質の生合成の制御作用に関与する特性を有し、該特性に基づく医薬としての有用性を有している。式(I)で示される化合物のうちシナプス形成促進効果及び/又は糖脂質(ガングリオシド等)生合成促進作用を有する化合物は、神経突起伸展促進効果、神経細胞死防止効果、MAPキナーゼ活性化効果を有すると予想され、このような効果に基づく神経疾患治療剤として有用である。したがって、本発明化合物の有効量を、末梢神経又は中枢神経の障害に起因する神経疾患に罹患したヒトを含む哺乳動物に投与することによって、該動物を治療することが

できる。代表的な疾患として、例えば脳卒中、脳梗塞、脳血管障害後遺症、脳出血、脳外傷、記憶障害、老年痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の、神経繊維が再生されることによって治療効果が期待される種々の中枢神経系疾患；並びに、例えば代謝障害性多発性神経障害、機械的神経障害、毒性神経障害等の種々の末梢神経系疾患が挙げられる。特にシナプス形成促進活性を有する本発明化合物は、中枢神経系疾患治療剤、特に脳保護剤若しくは脳神経賦活・保護剤として、例えば脳血管障害後遺症の治療に有効である。

【0037】〔製剤化〕本発明の式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩は、ヒトを含む哺乳動物の各種疾患(例えば神経疾患)の治療に用いることができ、該化合物およびその塩を、担体、賦形剤、その他の添加物と共に、経口又は非経口的に投与する製剤とすることができる。経口製剤としては、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤等の固形製剤；シロップ剤、エリキシル剤、乳剤等の液状製剤を挙げることができる。散剤は、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、乳酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸等の賦形剤と混合して得ることができる。顆粒剤は、上記賦形剤のほか、必要に応じて、例えば白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤や、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤を更に加え、湿式又は乾式で造粒して得ることができる。錠剤は、上記散剤又は顆粒剤をそのまま、又はステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤を加えて打錠して得ることができる。また、上記錠剤又は顆粒剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート等の腸溶性基剤で被覆し、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油、白色セラック等で被覆し、これらを腸溶性又は持続性製剤にすることができる。

【0038】硬カプセル剤は、上記散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填して得ることができる。また軟カプセル剤は、本発明化合物を、グリセリン、ポリエチレングリ

コール、ゴマ油、オリーブ油等に溶解し、これをゼラチン膜で被覆して得ることができる。シロップ剤は、白糖、ソルビトール、グリセリン等の甘味剤と本発明化合物とを、水に溶解して得ることができる。また、甘味剤及び水のほかに、精油、エタノール等を加えてエリキシル剤とするか、あるいはアラビヤゴム、トラガント、ポリソルベート類（ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80（トウィーン80）等）、カルボキシメチルセルロースナトリウム等を加えて乳剤又は懸濁剤にすることもできる。またこれらの液状製剤には必要に応じ、矯味剤、着色剤、保存剤等を加えることができる。

【0039】非経口製剤としては、注射剤、直腸投与剤、ベッサリー、皮膚外用剤、吸入剤、エアゾール剤、点眼剤等を挙げることができる。注射剤は、本発明化合物に、必要に応じてポリソルベート類等の非イオン界面活性剤；塩酸、水酸化ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等のpH調整剤；塩化ナトリウム、ブドウ糖等の等張化剤；アミノ酸類等の安定化剤；及び注射用蒸留水又は生理食塩水を加え、滅菌濾過した後、アンプルに充填して得ることができる。また更にマンニトール、デキストラン、ゼラチン等を加えて真空凍結乾燥し、用時溶解型の注射剤とすることができる。その他、粉末充填型の注射剤とすることもできる。また本発明化合物に、レシチン、ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マクロゴール等の乳化剤を加えた後、水中で乳化させた注射用乳剤にすることもできる。

【0040】また、注射剤としては、溶解性、目標臓器への移行速度の改善が可能なリボソーム製剤やリビッドマイクロスフェア等が挙げられる。特にナノスフェアリボソーム（脂質超微粒子）は網内系組織に取り込まれることなく血中濃度を高め、薬効発現に必要な最小有効投与量を低下させることができるだけでなく、脳血管関門を10倍程度通過しやすくするので、脳の神経疾患の治療に使用する場合に好適である。リボソーム製剤は公知のリボソーム調製法（C.G. Knight, *Liposomes: From Physical Structure to Therapeutic Applications*, p. 51-82, Elsevier, Amsterdam (1981); *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, Vol.75, 4194(1978)）に従って調製することができる。

【0041】すなわち、リボソーム膜を形成する両親媒性物質としては、天然リン脂質（卵黄レシチン、大豆レシチン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジレノシトール、ジホスファチジルグリセロール、ホスファチジルエタノールアミン、カルジオリピン等）、合成リン脂質（ジステアロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン等）等のリン脂質が使用される。ま

た、膜の安定性、流動性、薬剤の膜透過性を改善するために、コレステロール類（コレステロール、エルゴステロール、フィトステロール、シトステロール、スチグマステロール等）、リボソームに負電荷を付与することが知られている物質（ホスファチジン酸、ジセチルホスフェート等）、正電荷を付与することが知られている物質（ステアリルアミン、ステアリルアミンアセテート等）、酸化防止剤（トコフェロール等）、油性物質（大豆油、綿実油、ゴマ油、肝油等）等、公知の種々の添加剤を使用してもよい。

【0042】リボソームの製造は、例えば、以下の方法で行うことができる。上記両親媒性物質及び添加剤と、本発明化合物を、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、エタノール、メタノール、ヘキサン等の単独又は混合溶媒）にそれぞれ溶解し、両溶液を混合し、フラスコ等の容器中において不活性ガス（窒素ガス、アルゴンガス等）の存在下で有機溶媒を除去し、器壁に薄膜を付着させる。次いで、この薄膜を適当な水性媒体（生理食塩水、緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等）に加え、攪拌機で攪拌する。小粒径のリボソームを得るためには、超音波乳化機、加圧型乳化機、フレンチプレス細胞破砕機等を用いて更に分散させる。このようにリボソーム化に必要な両親媒性物質等と本発明誘導体が水性媒体に分散した液をメンブランフィルター処理することによってリボソーム化が進行し、粒径分布が制御されたナノスフェアリボソーム（脂質超微粒子；粒径25～50nm程度）を得ることができる。また、リボソームを限外濾過、遠心分離、ゲル濾過等の分画処理に付し、担持されなかった薬剤を除去してもよい。

【0043】また、膜形成物質として、上記両親媒性物質、添加剤の他に、 $\beta$ -オクチルグルコシド、 $\text{L}$ -チロシン-7-アミド-4-メチルクマリノ、フェニルアミノマンノシド又はスルファチドを添加することによって得られる、グルコース残基、チロシン残基、マンノース残基又はスルファチドを膜上に有するリボソームに本発明化合物である式（I）のアミノアルコール誘導体を担持させることによって、脳血管関門を通過しやすくすることもできる（方法自体は、特開平4-69332号参照）。リビッドマイクロスフェアは、本発明化合物を大豆油、ゴマ油等に溶解し、天然リン脂質、グリセリン、水等を加え攪拌機で攪拌し、更に超音波乳化機、加圧型乳化機、フレンチプレス細胞破砕機等を用いて分散させることにより得られる。

【0044】直腸投与剤は、本発明化合物に、カカオ脂肪酸のモノ、ジ又はトリグリセリド、ポリエチレングリコール等の坐剤用基剤を加えた後、加温して溶解し、これを型に流し込んで冷却するか、あるいは本発明化合物を、ポリエチレングリコール、大豆油等に溶解した後、ゼラチン膜で被覆して得ることができる。皮膚外用剤は、本発明化合物に、白色ワセリン、ミツロウ、流動パ

ラフィン、ポリエチレングリコール等を加え、必要に応じ加温し、混練して得ることができる。

【0045】テープ剤は、本発明化合物に、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体等の粘着剤を混練し、これを不織布等に展延して得ることができる。吸入剤は、例えば薬学的に許容される不活性ガス等の噴射剤に、本発明化合物を溶解又は分散し、これを耐圧容器に充填して得ることができる。本発明化合物を神経疾患の治療剤、特に脳保護剤若しくは脳神経賦活・保護剤として使用する場合は、注射剤が好ましく、静脈注射剤がより好ましい。このような注射剤は本発明化合物の脳内移行性を考慮して、リピッドマイクロスフェア製剤、界面活性剤を含む製剤としてもよい。

【0046】〔投与方法〕本発明化合物を有効成分として含有する薬剤の投与方法は、特に限定されないが、中枢神経系の障害に起因する神経疾患の治療に使用する場合、筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射又は腹腔内注射等の注射、経直腸投与、経肺投与、点眼、経口投与などが好ましい。また、末梢神経系の障害に起因する神経疾患の治療に使用する場合、筋肉内注射、経皮投与、点

眼、経口投与などが好ましい。投与量は、患者の年齢、健康状態、体重等に応じ適宜決定するが、一般には、本発明化合物を0.25～200mg/kg、好ましくは0.5～100mg/kgを一日1回あるいはそれ以上に分けて投与する。

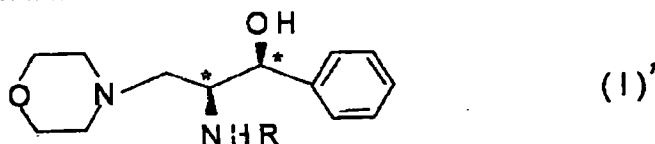
#### 【0047】

【実施例】次に本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。

＜合成例＞本発明化合物の合成例を実施例1～28に示す。なお、本発明化合物の中間体の合成例は、調製例として示し、又反応温度について特に記載のないものは、室温下にて反応を行った。更に、実施例および調製例における生成物質の同定は核磁気共鳴吸収により行った。本発明実施例で合成した化合物は全てL-トレオ体であり、下記式(I)'で表される。なお、式中\*、Rは上記と同義である。

#### 【0048】

#### 【化4】



【0049】下記実施例中における略号は、それぞれ下記を意味する。

EDC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

Z : ベンジルオキシカルボニル基

L-PDMP : (1S,2S)-1- 2- 3- 1-

<sup>14</sup>C-Gal : D-[1-<sup>14</sup>C]ガラクトース

EDTA : エチレンジアミン四酢酸

PBS : ダルベッコリン酸緩衝塩類溶液

DMSO : ジメチルスルホキシド

#### 【0050】実施例1

(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルグリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール716.5mg (3.04mmol)に塩化メチレン(25ml)、Z-グリシン 635.4mg (3.04mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 699.3mg (6.08mmol)、EDC 582.3mg (3.04mmol)を加え、18時間攪拌した後、Z-グリシン 635.3mg (3.04mmol)、トリエチルアミン 846μl (6.08mmol)を加え、さらに16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 70mlを加え、酢酸エチル 100mlで抽出し、有機層を水70ml、飽和食塩水 70mlで順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、

溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、無色油状の標記物質494.0mg(収率38.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 7.39-7.25(10H, m, aromatic), 6.43(1H, brs, NH), 5.34(1H, brs, NH), 5.11(2H, m, COOCH<sub>2</sub>), 4.96(1H, d, J=2.93Hz, H-1), 4.29(1H, m, H-2), 3.76(2H, m, COCH<sub>2</sub>-NH), 3.69(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2.55(6H, m, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 169.2, 156.5, 140.6, 136.0, 129.1, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 126.6, 126.0, 75.1, 67.3, 66.9, 59.7, 54.4, 51.2, 44.7

#### 【0051】実施例2

(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルグリシルグリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール232mg (0.98mmol)に塩化メチレン:メタノール=1:1(5ml)、トリエチルアミン 274μl (1.97mmol)を加え、溶液A2とした。一方、Z-グリシルグリシン262.0mg (0.98mmol)に、塩化メチレン:メタノール=1:1(5ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール263.9mg (0.99mmol)を加え、溶液B2とした。溶液A2と溶液B2を混合し、EDC 189.8mg (0.99mmol)を加え、18時間攪拌した後、Z-グリシルグリシン 26

0.0mg (0.98mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール264.6mg (1.00mmol) を追加し、さらに3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 70ml を加え、酢酸エチル 100ml で抽出し、有機層を水 70ml、飽和食塩水70ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、無色油状の標記物質 90.0mg (収率19.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.33-7.20(10H, m, aromatic), 6.94 (1H, brs, NH), 6.05(1H, brs, NH), 5.04(2H, m,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.88(1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ , H-1), 4.28(1H, m, H-2), 3.8(4H, m,  $\text{COCH}_2\text{-NH}$ ), 3.62(4H, brs,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 2.45(6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 169.8, 169.0, 156.7, 141.0, 136.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 126.1, 74.2, 67.1, 66.7, 59.4, 54.0, 51.5, 44.3, 42.9

#### 【0052】実施例3

(1S, 2S)-2-(n-ブトキシ)カルボニルグリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

下記調製例1で得た(1S, 2S)-2-グリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、188.7mg (0.64mmol) にメタノール 3ml、トリエチルアミン178 $\mu\text{l}$  (1.28 mmol)、クロロギ酸n-ブチル 100 $\mu\text{l}$  (0.77 mmol) を加え、15時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 35ml を加え、酢酸エチル 50ml で抽出し、有機層を水 35ml、飽和食塩水 35ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、酢酸エチル：メタノール=20：1) で精製し、無色油状の標記物質 160.9mg (収率 64.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.33-7.23(5H, m, aromatic), 6.67(1H, brs, NH), 5.61(1H, brs, NH), 4.91(1H, s, H-1), 4.26(1H, m, H-2), 4.03(2H, t,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.70-3.66(6H, m,  $\text{COCH}_2\text{-NH}$  及び  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 2.58-2.39(6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.58(2H, m,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.36(2H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.92(3H, t,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 169.5, 156.8, 140.8, 128.2, 127.5, 126.0, 74.3, 66.7, 65.2, 59.3, 54.0, 51.1, 44.3, 30.8, 18.8, 13.6

#### 【0053】調製例1

(1S, 2S)-2-グリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの調製

実施例1で調製した(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルグリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 478.7mg (1.12mmol) をメタノール 10ml に溶かし、10%パラジウム炭素119.2mg (10.0 mol%) を加え、水素雰囲気下、6時間攪拌した。パラジウム炭素をろ過除去し、ろ液を濃縮して標記

化合物を得た。

#### 【0054】実施例4

(1S, 2S)-2-(n-ヘキサノイル)グリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

調製例1で得た(1S, 2S)-2-グリシルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール、201.8mg (0.69mmol) にメタノール 3ml、トリエチルアミン 115 $\mu\text{l}$  (0.83 mmol)、n-ヘキサノイルクロリド 114 $\mu\text{l}$  (0.83 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 35ml を加え、酢酸エチル 50ml で抽出し、有機層を水 35ml、飽和食塩水 35ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、無色油状の標記物質 120.9mg (収率 44.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.35-7.24(5H, m, aromatic), 6.68(1H, brs, NH), 6.39(1H, brs, NH), 4.97(1H, d,  $J=2.93\text{Hz}$ , H-1), 4.31(1H, m, H-2), 3.79(2H, m,  $\text{COCH}_2\text{-NH}$ ), 3.71(4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 2.66-2.47(6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.18(2H, t,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.59(2H, m,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.30(4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{-C-CH}_3$ ), 0.89(3H, t,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 173.8, 169.1, 140.9, 128.3, 127.6, 126.0, 74.5, 66.9, 59.8, 54.3, 51.3, 43.2, 36.2, 31.4, 25.2, 22.3, 13.9

#### 【0055】実施例5

(1S, 2S)-2-(n-ブトキシ)ブタンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 255.2mg (1.08mmol) に塩化メチレン 5ml、トリエチルアミン300 $\mu\text{l}$  (2.16mmol) を加え、溶液A5とした。一方、コハク酸モノ(n-ブチル)エステル196.0mg (1.13mmol) に、塩化メチレン 5ml、N-ヒドロキシスクシンイミド 263.9mg (2.16mmol) を加え、溶液B5とした。溶液A5と溶液B5を混合し、EDC 207.5mg (1.08mmol) を加え、18時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 70ml を加え、酢酸エチル 100ml で抽出し、有機層を水 70ml、飽和食塩水 70ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、無色油状の標記物質 70.7mg (収率16.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.37-7.26(5H, m, aromatic), 6.06(1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ , NH), 4.95(1H, d,  $J=3.90\text{Hz}$ , H-1), 4.30(1H, m, H-2), 4.05(2H, t,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.73(4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 2.66-2.35(10H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$  及び  $\text{COCH}_2$ ), 1.59(2H, m,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.36(2H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.93(3H, t,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 172.9, 171.9, 140.8, 128.4, 127.7, 126.1, 75.3, 66.9, 64.7, 59.7, 54.3, 51.1, 31.0, 30.6, 29.4, 19.1, 13.7

#### 【0056】実施例6

(1S, 2S)-2-エトキシヘキサンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 2.858g (11.13mmol) に塩化メチレン 40ml、アジピン酸モノエチルエステル 1.986g (11.40mmol)、EDC 2.227g (11.62mmol) を加え16時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 90ml を加え、酢酸エチル 150ml で抽出し、有機層を水 90ml、飽和食塩水 90ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、無色油状の標記物質 3.855g (収率88.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.36-7.25(5H, m, aromatic), 5.94(1H, d, J=7.81Hz, NH), 4.95(1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.29(1H, m, H-2), 4.11(2H, m, COO-CH<sub>2</sub>), 3.71(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2.61-2.45(6H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.25(2H, t, O-CO-CH<sub>2</sub>), 2.11(2H, t, NHCO-CH<sub>2</sub>), 1.53(4H, m, COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.25(3H, t, CH<sub>3</sub>)

#### 【0057】実施例7

(1S, 2S)-2-イソプロポキシヘキサンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 472.0mg (2.0mmol) にアジピン酸モノイソプロピルエステル 530.0mg (2.0mmol)、塩化メチレン 10ml、トリエチルアミン 700 $\mu$ l (5.0mmol)、EDC 580mg (3.0mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: エタノール=20:1) で精製し、無色油状の標記物質 416.0mg (収率51.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38-7.26(5H, m, aromatic), 5.90(1H, d, J=7.33Hz, NH), 4.99(1H, m, CO-O-CH), 4.97(1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.30(1H, m, H-2), 3.72(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2.61および2.50(2H, dd, H-3), 2.57(4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.2(2H, m, O-CO-CH<sub>2</sub>), 2.12(2H, m, CO-CH<sub>2</sub>), 1.54(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.22(6H, d, J=6.35, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 173.1, 172.9, 140.9, 128.4, 127.7, 126.0, 75.4, 67.6, 66.9, 59.8, 54.4, 51.2, 36.2, 34.2, 24.9, 24.3, 21.8

#### 【0058】実施例8

(1S, 2S)-2-(n-ブトキシヘキサンジオイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 472.0mg (2.0mmol) にアジピン酸モノ(n-ブチル)エステル 405mg (2.0mmol)、塩化メチレン 12ml、トリエチルアミン 420 $\mu$ l (3.0mmol)、EDC 580mg (3.0mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: エタノール=20:1) で精製し、無色油状の標記物質 308mg (収率37.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38-7.26(5H, m, aromatic), 5.90(1H, d, J=7.33Hz, NH), 4.97(1H, d, J=3.90Hz, H-1), 4.30(1H, m, H-2), 4.06(2H, m, COO-CH<sub>2</sub>), 3.73(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2.61および2.50(2H, dd, H-3), 2.57(4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.26(2H, t, O-CO-CH<sub>2</sub>), 2.13(2H, t, NHCO-CH<sub>2</sub>), 1.60(2H, m, COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.55(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.37(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.93(3H, t, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 173.5, 173.1, 140.9, 128.4, 127.7, 126.0, 75.4, 67.0, 64.3, 59.8, 54.4, 51.2, 36.2, 33.9, 30.7, 25.0, 24.3, 19.1, 13.2

#### 【0059】実施例9

(1S, 2S)-2-(3-ブチルカルバモイル)プロピオンアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 802.4mg (3.4mmol) に3-ブチルカルバモイルプロピオン酸 600mg (3.4mmol)、塩化メチレン 25ml、トリエチルアミン 1.7ml (12.0mmol)、EDC 1.0g (5.1mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、無色油状の標記物質 962mg (収率71.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38-7.26(5H, m, aromatic), 6.28(1H, d, J=7.81Hz, NH), 5.81(1H, brs, NH), 4.95(1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.30(1H, m, H-2), 3.73(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.19(2H, m, CONH-CH<sub>2</sub>), 2.6-2.5(2H, dd, H-3), 2.56(4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.6-2.4(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>), 1.45(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.91(3H, t, CH<sub>3</sub>)

#### 【0060】実施例10

(1S, 2S)-2-(N-ブチル-N-メチルアミノ)ブタンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-

# ープロパノールの合成

(1S, 2S) - 2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 472.0mg (2.0mmol) にコハク酸モノ(N-ブチル-N-メチル)アミド 370mg (2.0mmol)、塩化メチレン 10ml、トリエチルアミン 0.7ml (5.0mmol)、EDC 580.0mg (3.0mmol) を加え、一夜撹拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：エタノール=20：1) で精製し、無色油状の標記物質 532.9mg (収率66.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.26(5H, m, aromatic), 6.49(1H, d, J=6.84Hz, NH), 4.93(1H, d, J=3.91Hz, H-1), 4.30(1H, m, H-2), 3.73(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.4-3.2(2H, m, CONH-C H<sub>2</sub>), 2.94および2.89(3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 2.6-2.5(2H, dd, H-3), 2.56(4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.6-2.4(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>), 1.6-1.4(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.4-1.2(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.94および0.92(3H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.1, 171.4, 141.0, 128.2, 127.5, 126.2, 75.6, 66.9, 59.6, 54.3, 51.1, 49.6, 47.7, 35.1, 33.5, 31.6, 31.5, 30.3, 29.4, 29.2, 28.5, 19.9, 13.8

## 【0061】実施例11

(1S, 2S) - 2-(5-エチルカルバモイル)ペンタノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 4.72g (20.0mmol) に5-エチルカルバモイルペンタン酸 3.46g (20.0mmol)、塩化メチレン 160ml、トリエチルアミン 6.4ml (46.0mmol)、EDC 4.98g (26.0mmol) を加え、一夜撹拌した。反応溶媒に塩化メチレン 350ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 250ml、水 250ml、飽和食塩水 250ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、無色油状の標記物質 1.02g (収率13.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.26(5H, m, aromatic), 6.03(1H, d, J=7.33Hz, NH), 5.57(1H, brs, NH), 4.97(1H, d, J=3.90Hz, H-1), 4.31(1H, m, H-2), 3.73(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.26(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.61および2.50(2H, dd, H-3), 2.56(4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.1(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>), 1.54(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.13(3H, t, CH<sub>3</sub>)

## 【0062】実施例12

(1S, 2S) - 2-(5-シクロヘキシルカルバモイル)ペンタノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 472.0mg (2.0mmol) に5-シクロヘキシルカルバモイルペンタン酸 546.0mg (2.4mmol)、塩化メチレン：メタノール=4：1の混合溶媒 10ml、トリエチルアミン 620μl (4.4mmol)、EDC 460mg (2.4mmol) を加え、一夜撹拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) で精製し、無色油状の標記物質 607mg (収率68.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.26(5H, m, aromatic), 6.04(1H, d, J=7.81Hz, NH), 5.42(1H, d, J=7.81, NH), 4.97(1H, d, J=3.91Hz, H-1), 4.32(1H, m, H-2), 3.70(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2.61および2.50(2H, dd, H-3), 2.58(4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.1(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>), 1.6-1.5(4H, m, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.4-1.3(4H, m, CH-CH<sub>2</sub>), 1.2-1.0(6H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.3, 171.6, 141.0, 128.4, 127.7, 126.1, 75.4, 67.0, 59.8, 54.4, 51.2, 48.2, 36.3, 36.1, 33.2, 25.5, 24.9, 24.8

## 【0063】実施例13

(1S, 2S) - 2-(5-ヘキシルカルバモイル)ペンタノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 703.1mg (2.979mmol) に塩化メチレン 20ml、5-ヘキシルカルバモイルペンタン酸 708.6mg (3.094mmol)、EDC 621.7mg (3.243mmol) を加え18時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 30ml を加え、酢酸エチル 50ml で抽出し、有機層を水 30ml、飽和食塩水 30ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、無色油状の標記物質 292.2mg (収率21.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.25(5H, m, aromatic), 6.07(1H, d, J=7.33Hz, NH), 5.65(1H, brs, NH), 4.96(1H, d, J=3.41Hz, H-1), 4.31(1H, m, H-2), 3.72(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.21(2H, m, NH-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.47(6H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.13-2.08(4H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.55-1.44(6H, m, COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>C H<sub>2</sub>), 1.29(6H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89(3H, t, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.2, 172.5, 141.0, 128.3, 127.6, 126.0, 75.2, 66.9, 59.7, 54.3, 51.2, 39.5, 36.0, 31.4, 29.5, 26.6, 24.8, 22.5, 14.0

## 【0064】実施例14

(1S, 2S) - 2-(9-ブチルカルバモイル)ノナノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 920.8mg (3.901mmol) に塩化メチレン 20ml、9-(n-ブチル)カルバモイルノナン酸 1063.1mg (4.136mmol)、EDC 1546.1mg (8.065mmol) を加え21時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 100mlを加え、酢酸エチル 100mlで抽出し、有機層を水 100ml、飽和食塩水 100mlで順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1）で精製し、無色油状の標記物質 442.3mg（収率23.9%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.37-7.26(5H, m, aromatic), 5.91(1H, d, J=6.84Hz, NH), 5.50(1H, brs, NH), 4.96(1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.28(1H, m, H-2), 3.72(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.23(2H, m, NH-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.46(6H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.11(4H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.60(2H, m, COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47(4H, m, COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.34及び1.26(10H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.92(3H, t, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.7, 173.0, 141.0, 128.4, 127.6, 126.0, 75.5, 66.9, 59.8, 54.3, 51.2, 39.2, 36.8, 36.7, 31.7, 29.1, 29.0, 25.7, 25.6, 25.5, 20.1, 13.7

#### 【0065】実施例15

(1S, 2S)-2-(9-ヘキシルカルバモイル)ノナノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 732.1mg (3.102mmol) に塩化メチレン 25ml、9-(n-ヘキシル)カルバモイルノナン酸 908.2mg (3.187mmol)、エタノール 3ml、EDC 628.5mg (3.278mmol) を加え、17時間攪拌した後、EDC 765.8mg (3.995mmol)、トリエチルアミン 0.90ml (6.469mmol) を追加し、14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 100mlを加え、酢酸エチル 100mlで抽出し、有機層を水 100ml、飽和食塩水 100mlで順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1）で精製し、無色油状の標記物質 468.1mg（収率30.0%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.37-7.26(5H, m, aromatic), 5.91(1H, d, J=7.32Hz, NH), 5.49(1H, brs, NH), 4.96(1H, d, J=3.91Hz, H-1), 4.29(1H, m, H-2), 3.73(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.22(2H, m, NH-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.47(6H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.15-2.08(4H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.60(2H, m, NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48(4H, m, COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.29-1.24(14H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88(3H, t, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.7, 173.0, 140.9, 128.4, 127.6, 126.0, 75.4, 66.9, 59.8, 54.3, 51.2, 39.5, 36.

8, 36.7, 31.5, 29.6, 29.1, 29.0, 28.9, 26.6, 25.7, 25.5, 22.5, 14.0

#### 【0066】実施例16

(1S, 2S)-2-(N,N-ジエタノールアミノ)デカンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

セバシン酸モノ(ジエタノール)アミド 969.2mg (3.354mmol) に塩化メチレン5ml、エタノール 5ml、N-ヒドロキシスクシンイミド 394.8mg (3.433mmol) を加え、溶液A16とした。一方、(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 735.1mg

(3.115mmol) にエタノール 10mlを加え、溶液B16とした。溶液A16と溶液B16を混合し、EDC 760.8mg (3.969mmol) を加え、90分間攪拌した後、EDC 362.8mg (1.893mmol) を追加し、17時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 20mlを加え、酢酸エチル50mlで抽出し、有機層を水 20ml、飽和食塩水 20mlで順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：メタノール=9：10：1 および クロロホルム：メタノール=20：1）で精製し、無色油状の標記物質 193.9mg（収率12.3%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.25(5H, m, aromatic), 5.27(1H, brs, NH), 5.06(1H, d, J=5.86Hz, NH), 4.82(1H, d, J=4.88Hz, H-1), 4.16-4.07(1H, m, H-2), 3.83(1H, t, CH<sub>2</sub>-OH), 3.77(1H, t, CH<sub>2</sub>-OH), 3.70(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.55-3.35(6H, m, CH<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), 2.57-2.26(10H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及びCOCH<sub>2</sub>), 1.61(4H, m, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.30-1.23(8H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.6, 172.9, 141.2, 128.3, 127.6, 126.4, 76.5, 66.8, 61.7, 60.8, 60.7, 60.2, 59.8, 54.0, 52.1, 52.0, 50.5, 35.9, 34.6, 29.0, 25.1, 24.8

#### 【0067】実施例17

(1S, 2S)-2-(シクロヘキササン-4-ヘキシルカルバモイル-1-カルボニル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 472.0mg (2.0mmol) にシクロヘキサンジカルボン酸 1.72g (10.0mmol)、トリエチルアミン 1.60ml (11.0mmol)、EDC 420mg (2.2mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50mlを加え濃縮し、クロロホルム：メタノール=5：1の混合溶媒 60mlを加え、不溶物をろ過除去した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=9：1および5：1）で精製し、中間生成物 152mgを得た。次に、中間生成物135mg (0.35mmol) にヘキシルアミン 350mg (3.5mmol)、トリエチルアミン 0.24ml (1.7mmol)、EDC 33

0mg (1.7mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=9:1) で精製し、無色油状の標記物質 32.6mg (収率 19.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38-7.26 (5H, m, aromatic), 5.97 (1H, d, J=7.32Hz, NH), 5.53 (1H, t, NH), 4.96 (1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.28 (1H, m, H-2), 3.72 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.2 (2H, q, CONH- $\text{CH}_2$ ), 2.60 および 2.49 (2H, dd, H-3), 2.56 (4H, m, N $(\text{CH}_2)_2$ ), 2.0 (2H, m, CO-CH), 1.9-1.7 (8H, m, CH- $\text{CH}_2$ ), 1.6-1.2 (8H, m, CONH- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4$ ), 0.88 (3H, t,  $(\text{CH}_2)_3$ )  
 $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 176.0, 175.3, 141.0, 128.4, 127.7, 126.1, 75.3, 67.0, 59.8, 54.4, 51.1, 44.7, 44.6, 39.4, 31.5, 29.6, 28.7, 28.6, 26.6, 22.6, 14.0

#### 【0068】実施例 18

(1S, 2S)-2-(3-オキサヘプタノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 944.0mg (4.0mmol) に3-オキサヘプタン酸 529.0mg (4.0mmol)、塩化メチレン 20ml、トリエチルアミン 1.40ml (10.0mmol)、EDC 1.15g (6.0mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：エタノール=30:1) で精製し、無色油状の標記物質 825mg (収率59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38-7.26 (5H, m, aromatic), 6.95 (1H, d, J=7.81Hz, NH), 4.99 (1H, d, J=3.91Hz, H-1), 4.35 (1H, m, H-2), 3.88 および 3.82 (2H, d, CO- $\text{CH}_2$ ), 3.74 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.40 (2H, t, O- $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ ), 2.63 および 2.50 (2H, dd, H-3), 2.59 (4H, m, N $(\text{CH}_2)_2$ ), 1.55 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.93 (3H, t,  $\text{CH}_3$ )  
 $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 170.3, 140.7, 128.4, 127.7, 126.2, 75.6, 71.5, 70.1, 67.0, 59.8, 54.4, 50.3, 31.6, 19.2, 13.9

#### 【0069】実施例 19

(1S, 2S)-2-(3,6-ジオキサデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 944.0mg (4.0mmol) に3,6-ジオキサデカン酸 705.0mg (4.0mmol)、塩化メチレン 20ml、トリエチルアミン 1.40ml (10.0mmol)、EDC 1.15g (6.0mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化

メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：エタノール=30:1) で精製し、無色油状の標記物質 815mg (収率52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38-7.26 (5H, m, aromatic), 7.06 (1H, d, J=7.82Hz, NH), 4.99 (1H, d, J=3.91Hz, H-1), 4.38 (1H, m, H-2), 3.96 および 3.89 (2H, d, CO- $\text{CH}_2$ ), 3.73 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.52 (4H, m, O- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 3.42 (2H, t, O- $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ ), 2.63 および 2.50 (2H, dd, H-3), 2.58 (4H, m, N $(\text{CH}_2)_2$ ), 1.54 (2H, m,  $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ ), 1.34 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, t,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 170.2, 140.9, 128.3, 127.6, 126.2, 75.2, 71.3, 70.9, 70.3, 69.7, 66.9, 59.6, 54.3, 50.4, 31.6, 19.2, 13.9

#### 【0070】実施例 20

(1S, 2S)-2-(4-(4-メトキシフェニル)ブチル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 472.0mg (2.0mmol) に4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸 388.0mg (2.0mmol)、塩化メチレン 10ml、トリエチルアミン 0.70ml (5.0mmol)、EDC 580mg (3.0mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：エタノール=20:1) で精製し、無色油状の標記物質 549mg (収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.38-7.26 (5H, m, aromatic), 7.02 (2H, d, J=8.79Hz, aromatic), 6.81 (2H, m, aromatic), 5.80 (1H, d, J=7.32Hz, NH), 4.97 (1H, d, J=3.41Hz, H-1), 4.31 (1H, m, H-2), 3.79 (3H, s, O- $\text{CH}_3$ ), 3.72 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 2.61 および 2.49 (2H, dd, H-3), 2.56 (4H, m, N $(\text{CH}_2)_2$ ), 2.48 (2H, m, CO- $\text{CH}_2$ ), 2.10 (2H, m, CO $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 1.82 (2H, m, COCH $_2-\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 173.3, 157.9, 140.8, 133.3, 129.3, 128.4, 127.7, 126.0, 113.8, 75.4, 66.9, 59.9, 55.3, 54.4, 51.2, 35.7, 34.0, 27.2

#### 【0071】実施例 21

(1S, 2S)-2-(3,6-ジオキサドデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 959.1mg (4.064mmol) に塩化メチレン 40ml、3,6-ジオキサドデカン酸 1.086g (5.325mmol)、EDC 1.167g (6.090mmol) を加え3時間攪拌



した後、EDC 719.3mg (3.752mmol) を追加し、3日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 70ml を加え、酢酸エチル 100ml で抽出し、有機層を水 70ml、飽和食塩水 70ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30：1）で精製し、無色油状の標記物質 812.3mg（収率47.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37-7.25 (5H, m, aromatic), 7.05 (1H, d, J=8.31Hz, NH), 4.98 (1H, d, J=3.91Hz, H-1), 4.38 (1H, m, H-2), 3.92 (2H, m, CO-CH<sub>2</sub>-O), 3.73 (4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.52 (4H, m, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.41 (2H, t, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2.66-2.47 (6H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (2H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (6H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, t, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.2, 140.9, 128.3, 127.5, 126.2, 75.2, 71.6, 71.0, 70.4, 69.6, 66.9, 59.6, 54.3, 50.4, 31.6, 29.5, 25.7, 22.6, 14.1

#### 【0072】実施例22

(1S, 2S)-2-(7-オキソオクタノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 944.0mg (4.0mmol) に7-オキソオクタン酸 700mg (4.4mmol)、塩化メチレン：メタノール=9：1の混合溶媒 20ml、トリエチルアミン 1.40ml (10.0mmol)、EDC 1.15g (6.0mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：エタノール=20：1）で精製し、無色油状の標記物質 890mg（収率59%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38-7.26 (5H, m, aromatic), 5.88 (1H, d, J=7.33Hz, NH), 4.96 (1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.28 (1H, m, H-2), 3.72 (4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2.61 および 2.49 (2H, dd, H-3), 2.56 (4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.38 (2H, t, CO-CH<sub>2</sub>), 2.12 (3H, s, CO-CH<sub>3</sub>), 2.10 (2H, dt, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 1.52 (4H, m, COCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.18 (2H, m, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 209.4, 173.4, 141.0, 128.4, 127.6, 126.0, 75.3, 67.0, 59.8, 54.4, 51.2, 43.3, 36.4, 29.9, 28.4, 25.4, 23.2

#### 【0073】実施例23

(1S, 2S)-2-(10-ヒドロキシデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 472.0mg (2.0mmol) に10-ヒドロキシデカン酸 377mg (2.0mmol)、塩化メチレン 20ml、トリエチルアミン 0.70ml (5.0mmol)、EDC 580mg

(3.0mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶媒に塩化メチレン 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：エタノール=20：1）で精製し、無色油状の標記物質 508mg（収率62%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38-7.26 (5H, m, aromatic), 5.88 (1H, d, J=7.32Hz, NH), 4.96 (1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.29 (1H, m, H-2), 3.73 (4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>-OH), 2.60 および 2.49 (2H, dd, H-3), 2.56 (4H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.10 (2H, m, CO-CH<sub>2</sub>), 1.6-1.4 (4H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.4-1.2 (10H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.7, 140.9, 128.4, 127.7, 126.0, 75.5, 66.9, 63.0, 59.8, 54.4, 51.2, 36.4, 32.7, 29.3, 29.1, 29.0, 25.6

#### 【0074】実施例24

(1S, 2S)-2-メトキシデカンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 1.244g (5.27mmol) に塩化メチレン 40ml、セバシン酸モノメチルエステル 1.13g (5.23mmol)、EDC 1.51g (7.88mmol) を加え15時間攪拌し、EDC 1.10g (5.73mmol)、トリエチルアミン 1.0ml (7.19mmol) を加え、22時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 70ml を加え、酢酸エチル 100ml で抽出し、有機層を水 70ml、飽和食塩水 70ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：メタノール=9：10：1）で精製し、無色油状の標記物質 1.89g（収率82.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37-7.25 (5H, m, aromatic), 5.85 (1H, d, J=7.32Hz, NH), 4.96 (1H, d, J=3.42Hz, H-1), 4.28 (1H, m, H-2), 3.72 (4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.67 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.63-2.47 (6H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.30 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 2.09 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.60 (2H, m, COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.50 (2H, m, COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.26 (8H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>)

#### 【0075】実施例25

(1S, 2S)-2-(9-カルボキシノナノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 316.2mg (1.34mmol) に塩化メチレン 10ml、トリエチルアミン 190μl (1.37mmol)、無水セバシン酸 292.4mg (1.59mmol) を加え5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1 およびクロロホルム：メタノール=

9:1)で精製し、無色油状の標記物質 171.1mg (収率30.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36-7.25(5H, m, aromatic), 6.50(1H, d,  $J=7.82\text{Hz}$ , NH), 4.94(1H, d,  $J=3.91\text{Hz}$ , H-1), 4.37(1H, m, H-2), 3.80-3.69(4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 2.77-2.63(6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.30(2H, m,  $\text{COCH}_2$ ), 2.09(2H, m,  $\text{COCH}_2$ ), 1.61(2H, m,  $\text{COCH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.48(2H, m,  $\text{COCH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.30-1.16(8H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.3, 174.1, 140.7, 128.4, 127.7, 126.0, 75.1, 66.2, 59.3, 53.9, 51.0, 36.5, 34.4, 28.9, 28.8, 25.4, 24.9, 24.8

#### 【0076】実施例26

(1S, 2S, 12S)-2-(12-アミノ-7-アザ-6-オキソ-12-カルボキシデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

実施例6で得た(1S, 2S)-2-エトキシヘキサノジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールのエステル結合を加水分解し、(1S, 2S)-2-(5-カルボキシペンタノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール[中間生成物(26-1)]とした後、該化合物のカルボキシル基と $\text{N}_\alpha$ -ベンジルオキシカルボニル-L-リジンメチルエステルのアミノ基を常法にて縮合させ、最後に保護基を外すことにより標記化合物を得た。具体的には、(1S, 2S)-2-エトキシヘキサノジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 230.6mg(0.588mmol)にメタノール6ml、2N-水酸化ナトリウム溶液 588 $\mu\text{l}$ (1.176mmol)を加えた後、40°Cで一昼夜攪拌した。

【0077】次に、2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去し、ゲル透過クロマトグラフィーで脱塩操作を行った。得られた中間生成物(26-1) 212.4mg(0.583mmol)に、 $\text{N}_\alpha$ -ベンジルオキシカルボニル-L-リジンメチルエステル 202.9mg(0.690mmol)、塩化メチレン 9ml、エタノール 2ml、EDC 389.0mg(2.029mmol)を加え一昼夜攪拌した。次に、反応溶媒を減圧留去し、酢酸エチル 70mlを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 30ml、水 30ml、飽和食塩水 30mlで順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、中間生成物(26-2)を得た。次に中間生成物(26-2) 198.6mg(0.310mmol)にメタノール 3ml、2N-水酸化ナトリウム溶液 320 $\mu\text{l}$ (0.64mmol)を加え、40°Cで3時間攪拌した後、2N-塩酸 320 $\mu\text{l}$ (0.64mmol)を加え、一夜攪拌後、2N-塩酸 320 $\mu\text{l}$ (0.64mmol)、10%パラジウム炭素 47.3mgを加え水素雰囲気下、一昼夜攪拌した。最後に溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をゲル透過クロマトグラフィー(Sephadex LH-20(株式会社)、クロロホルム:メタノール=2:1)で精製し、無色無晶状の標記物質 160.6mgを得た。

#### 【0078】NMR(中間生成物 26-2)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38-7.24(10H, m, aromatic), 6.01(1H, d,  $J=7.82\text{Hz}$ , NH), 5.78(1H, brs, NH), 5.54(1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ , NH), 5.09(2H, s,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.96(1H, d,  $J=3.91\text{Hz}$ , H-1), 4.38-4.32(2H, m, H-2及び $\text{NH}_2\text{-CH-CO}$ ), 3.74-3.70(7H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22(2H, m,  $\text{CONHCH}_2$ ), 2.61-2.45(6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.10(4H, m,  $\text{COCH}_2$ ), 1.83(1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.69(1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.52(8H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.37(2H, m,  $\text{CH}_2$ )

NMR(実施例26の標記化合物)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.42(2H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ , aromatic), 7.33(2H, m, aromatic), 7.25(1H, m, aromatic), 4.93(1H, d,  $J=2.93\text{Hz}$ , H-1), 4.62(1H, m,  $\text{NH}_2\text{-CH-CO}$ ), 4.06-3.92(4H, m), 3.82-3.76(2H, m), 3.54-3.46(3H, m), 3.35-3.16(4H, m), 2.23-2.12(4H, m,  $\text{COCH}_2$ ), 2.02-1.86(2H, m,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_2$ ), 1.61-1.30(8H, m,  $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 176.8, 176.0, 171.8, 142.5, 129.3, 128.8, 127.3, 73.9, 64.8, 60.9, 58.3, 54.8, 53.9, 53.8, 52.9, 51.2, 51.1, 39.9, 36.5, 36.4, 31.1, 29.9, 26.2, 25.8, 23.4

#### 【0079】実施例27

(1S, 2S, 16S)-2-(16-アミノ-11-アザ-10-オキソ-16-カルボキシヘキサデカノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

実施例24で得た(1S, 2S)-2-メトキシデカンジオイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 579.6mg(1.335mmol)にメタノール 14ml、2N-水酸化ナトリウム溶液1335 $\mu\text{l}$ (2.670mmol)を加えた後、40°Cで16時間攪拌した。次に、2N-塩酸 1335 $\mu\text{l}$ (2.670mmol)を加え10分間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、ゲル透過クロマトグラフィーで脱塩操作を行った。得られた中間生成物(27-1) 475.2mg(1.131mmol)に、 $\text{N}_\alpha$ -ベンジルオキシカルボニル-L-リジンメチルエステル 394.2mg(1.341mmol)、塩化メチレン 12ml、EDC 491.0mg(2.562mmol)を加え、14時間攪拌した。次に、反応溶媒を減圧留去し、酢酸エチル80mlを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml、水 50ml、飽和食塩水 50mlで順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、中間生成物(27-2)を得た。次に中間生成物(27-2)441.7mg(0.635mmol)にメタノール 6ml、2N-水酸化ナトリウム溶液 640 $\mu\text{l}$ (1.28mmol)を加え、40°Cで3時間攪拌した後、2N-塩酸 640 $\mu\text{l}$ (1.28mmol)を加え一昼夜攪拌した。次に、2N-塩酸 640 $\mu\text{l}$ (1.28mmol)、10%パラジウム炭素 64.9mgを加え水素雰囲気下、一昼夜攪拌した。最後に溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をゲル透過クロマトグラフィー(Sephadex LH-20(株式会社)、クロロホルム:メタノール=2:1)で精製し、無色無晶状の標記物質 366.7mgを得た。

## 【 0080 】 NMR ( 中間生成物 27-2 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.53-7.25 (10H, m, aromatic), 5.91 (1H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ , NH), 5.64 (1H, brs, NH), 5.46 (1H, d,  $J=7.81\text{Hz}$ , NH), 5.10 (2H, s,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.95 (1H, d,  $J=3.90\text{Hz}$ , H-1), 4.35 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.73 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.21 (2H, m,  $\text{CONHCH}_2$ ), 2.61-2.45 (6H, m,  $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.10 (4H, m,  $\text{COCH}_2$ ), 1.83 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.68 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.59 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.36 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.24 (8H, m,  $\text{CH}_2$ )

## 【 0081 】 NMR ( 実施例 27 の標記化合物 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.43 (2H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ , aromatic), 7.33 (2H, m, aromatic), 7.25 (1H, m, aromatic), 4.94 (1H, d,  $J=2.93\text{Hz}$ , H-1), 4.61 (1H, m,  $\text{NH}_2\text{-CH-CO}$ ), 4.06-3.90 (4H, m), 3.81-3.74 (2H, m), 3.57-3.46 (3H, m), 3.31-3.16 (4H, m), 2.22-2.13 (4H, m,  $\text{COCH}_2$ ), 2.02-1.86 (2H, m,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_2$ ), 1.61-1.41 (6H, m,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-CONHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.37-1.21 (8H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.08 (2H, m,  $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 177.3, 176.6, 171.8, 142.5, 129.3, 128.7, 127.3, 73.8, 64.8, 61.1, 58.4, 54.8, 53.9, 53.0, 51.2, 40.0, 37.1, 31.2, 30.3, 30.2, 30.1, 30.0, 29.9, 27.1, 26.5, 23.4

## 【 0082 】 実施例 28

(1S, 2S)-2-(9-シアリルノナノイル)アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール 358.0mg (1.517mmol) に 9-(1-メトキシ-4,5,7,8,9-ペンタアセチルシアリル)ノナン酸 976.4mg (1.508mmol)、塩化メチレン 15ml、EDC 348.4mg (1.817mmol) を加え、17時間攪拌した。次に、反応溶媒を減圧留去し、酢酸エチル 100ml を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 40ml、水 40ml、飽和食塩水 40ml で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、中間生成物 (28-1) を得た。次に中間生成物 (28-1) 1.00g (1.155mmol) にメタノール 5ml、テトラヒドロフラン 5ml、ナトリウムメトキシド 112.4mg (2.081mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した後、水 40 $\mu$ l (2.22mmol)、4N-水酸化ナトリウム 1156 $\mu$ l (4.62mmol) を加え一夜攪拌した。最後に溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をゲル透過クロマトグラフィー [Sephadex LH-20 (株式会社)、クロロホルム:メタノール=2:1] で精製し、無色無晶状の標記物質 759.4mg を得た。

## 【 0083 】 NMR ( 中間生成物 28-1 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37-7.26 (5H, m, aromatic), 5.87 (1H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ , NH), 5.41-5.37 (1H, m), 5.34 及び 5.32 (1H, m), 5.18 (1H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ), 4.97 (1H, d,  $J=3.90\text{Hz}$ , H-1), 4.84 (1H, m), 4.32-4.26 (2H, m), 4.12-4.02 (3H, m), 3.79 (3H, s, O-C

$\text{H}_3$ ), 3.73 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.20 (1H, m), 2.62-2.48 (7H, m, N $(\text{CH}_2)_3$ , H-3' eq), 2.14, 2.13, 2.04, 2.02 (3H $\times$ 4, s $\times$ 4, OCOCH<sub>3</sub> 又は NHCOCH<sub>3</sub>), 2.1 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.95 (1H, t,  $J=12.2\text{Hz}$ , H-3' ax), 1.88 (3H, s, NHCOCH<sub>3</sub> 又は OCOCH<sub>3</sub>), 1.51 (4H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ ), 1.25 (8H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.6, 171.0, 170.7, 170.2, 170.1, 170.0, 168.5, 140.9, 128.4, 127.6, 126.0, 98.7, 76.5, 75.5, 72.4, 69.2, 69.1, 68.6, 67.4, 66.9, 65.0, 62.4, 62.3, 62.2, 59.8, 54.4, 52.6, 51.1, 49.5, 38.1, 36.7, 29.5, 29.2, 29.1, 29.0, 25.8, 25.6, 23.2, 21.1, 20.8

## 【 0084 】 NMR ( 実施例 28 の標記化合物 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ : $\text{CD}_3\text{OD}$  = 1:1)  $\delta$ : 7.35-7.20 (5H, m, aromatic), 4.90 (1H, d,  $J=2.93\text{Hz}$ , H-1), 4.28 (1H, m, H-2), 3.90-3.43 (13H, m), 2.84 (1H, dd,  $J=4.2, 12.2\text{Hz}$ , H-3' eq), 2.62-2.42 (6H, m, N $(\text{CH}_2)_3$ ), 2.11 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 2.02 (3H, s, NHCOCH<sub>3</sub>), 1.62-1.41 (4H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ ), 1.59 (1H, t,  $J=12.2\text{Hz}$ , H-3' ax), 1.37-1.22 (8H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ : $\text{CD}_3\text{OD}$  = 1:1)  $\delta$ : 175.9, 175.4, 174.3, 143.3, 128.9, 128.1, 127.1, 101.7, 79.3, 78.9, 78.6, 74.1, 73.9, 70.2, 69.3, 67.8, 65.1, 60.6, 54.9, 54.0, 42.6, 37.0, 30.8, 30.3, 30.2, 29.9, 27.0, 26.8, 22.6

## 【 0085 】 &lt; in vitro 活性 &gt;

## 試験例 1

ラット胎児大脳皮質培養神経細胞に対するシナプス形成促進活性測定

〔原理〕シナプス活動を示すと考えられる同期した自発的な神経細胞の発火に伴う細胞内カルシウムイオンレベルの変動を、カルシウムイオン蛍光指示薬 fura-2 を用いた細胞内カルシウムイオン多点観察システムで測定することにより、シナプス形成促進活性を測定した。

## 【 0086 】 〔方法〕

## (1) 初代培養

ラット胎児大脳皮質神経細胞の初代培養は、Banker と Cowman の方法 (Brain Res., 126 (1977), p397-425) を改変して行った。具体的には、妊娠 18 日目の Wistar 系ラット (日本 SLC) より胎児を取り出した後、胎児の大脳皮質を切り出し小片にした。次に、パンパイン (Worthington Biochemical 社) で 30 分間 (37 $^{\circ}\text{C}$ ) 処理した後、5% 牛新生仔血清/5% 馬血清含有 Dulbecco 改変 Eagle 培地に懸濁し、Cell Strainer (70 $\mu\text{m}$ , FALCON 社) で単一細胞に解離した。次に、0.5% ポリエチレンイミンでコートしたフレキシバームプレートに播種し (1.0  $\times$  10<sup>6</sup> cells/500 $\mu$ l/well)、37 $^{\circ}\text{C}$ 、7% CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養し、培地交換を培養 2 日目、5 日目、8 日目に行った。この初代培養系を用い、本発明化合物の活性測定を行った。化合物の添加は培地交換時に行い、化合物の濃度が 20 $\mu\text{M}$  に保たれるようにした。アッセイは培養開始後 10 日目に行った。

## 【0087】(2) シナプス形成促進活性測定

シナプス形成促進活性測定は、工藤らの方法 (Br. J. Pharmacol., 89(1986)p191-198) に従って行った。具体的には、細胞を培養した各ウェルの培地を基礎塩類溶液 (BSS) で置き換えた後、カルシウムイオン蛍光指示薬fura-2のDMSO溶液 (1mg/ml) を3 $\mu$ l加え、37°Cで1時間保温した。次に、各ウェルをBSSで数回洗浄した後、BSSの入った状態 (37°C) で細胞内カルシウムイオンモニター装置を用いて細胞内カルシウムイオンの変動を観察した。

〔結果〕 本発明化合物及びコントロール (供試化合物無添加群) の値を、L-PDMPを100とした場合の相対数値に変換して下記表-2に示した。なお、化合物No. は、実施例番号に対応する。

## 【0088】

## 【表2】

表-2

化合物No.	シナプス形成活性
コントロール (無添加)	83.3
L-PDMP	100.0
5	92.5
6	87.5
10	91.7
11	93.3
12	80.0
13	95.0
14	94.2
15	90.0
17	90.0
19	90.8
21	97.5
22	88.3
23	85.8
26	95.0
27	100.0
28	95.8

## 【0089】試験例2

## ガングリオシドGM3合成酵素促進活性測定

〔原理〕 マウスB16メラノーマ細胞が産生するガングリオシドは、ほとんどがガングリオシドGM3である。従って、液層分配法により、総脂質抽出画分に取り込まれた<sup>14</sup>C-Galの量を測定すれば、簡便的にガングリオシドGM3合成酵素活性を測定することができる。

【0090】〔方法〕 マウスB16メラノーマ細胞の細胞浮遊液を10%牛胎児血清含有Dulbecco改変Eagle培地で調製し、12穴プレートに2.0 x 10<sup>5</sup> cells/ml/well播種し、37°C、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養した。培養開始24時間後に培地を全量交換することにより、供試化合物処理 (24 $\mu$ M) および<sup>14</sup>C-Galの添加 (22.2kBq/1.7nmol/6 $\mu$ l/well) を開始した。供試化合物処理開始24時間後に0.02%EDTA含有PBSおよび0.25%トリプシン含有PBSで順次処理を行い、細胞を回収した。次に、細胞ペレットにクロロホルム：メタノール=2：1の混合溶媒

(3ml) を加え、30分間超音波処理した後、遠心上清を回収した。さらに上清回収後の残ペレットにクロロホルム：メタノール=1：1の混合溶媒 (3ml) を加え、同様の操作を行い1回目の上清と合わせ、窒素気流下で乾固させた。この総脂質画分に脱塩水 (1.0ml) を加え、1分間超音波処理を行った後、透析チューブに移し、水に対して2日間透析を行った。透析の済んだサンプルを液シンバイアルに移し、シンチレーターを加えシンチレーションカウンターで<sup>14</sup>C-Galの取り込み活性を測定した。

〔結果〕 表-3に本発明化合物の活性をコントロール (供試化合物無添加群) の値を100とした場合の相対数値で示した。

## 【0091】試験例3 ガングリオシドGM3合成量測定

〔方法〕 マウスB16メラノーマ細胞の細胞浮遊液を10%牛胎児血清含有Dulbecco改変Eagle培地で調製し、カルチャーフラスコ (175cm<sup>2</sup>) に0.8 x 10<sup>7</sup> cells/20ml播種し、37°C、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養した。培養開始24時間後に培地を3/4量交換することにより、供試化合物処理 (25 $\mu$ M) を開始した。供試化合物処理開始24時間後に0.02%EDTA含有PBSおよび0.25%トリプシン含有PBSで順次処理を行い、細胞を回収した。次に、細胞ペレットにクロロホルム：メタノール=2：1の混合溶媒 (4ml) を加え、30分間超音波処理した後、一夜室温放置し、遠心上清を回収した。さらに上清回収後の残ペレットにクロロホルム：メタノール=1：1の混合溶媒 (4ml) を加え、同様の操作を行い1回目の上清と合わせ、窒素気流下で乾固させた。この総脂質画分に0.1Nメタノール性水酸化ナトリウム溶液 (2.0ml) を加え、40°Cで2時間放置した後、1N-塩酸 (0.2ml) を加え、1.5時間放置した。

【0092】次にn-ヘキサン (2ml x 2) で洗浄し、洗浄後の下層を窒素気流下で乾固させた後、クロロホルム：メタノール=2：1を流出溶媒としたゲル透過クロマトグラフィー [Sephadex LH-20 (株式会社、直径10mm、高さ120mm) で脱塩を行った。脱塩された溶出画分を窒素気流下で乾固させた後、クロロホルム：メタノール：水=30:60:8で平衡化した陰イオン交換樹脂カラム (DEAE-Sephadex、直径10mm、高さ40mm) にアプライし、溶出溶媒をクロロホルム：メタノール：1M酢酸ナトリウム溶液=30:60:8として酸性脂質画分を得た。次に、酸性脂質画分を樹脂カラムで同様に脱塩した後、HPTLC (縦200mm x 横100mm、展開溶媒：クロロホルム：メタノール：水=60:35:8) を行った。オルシノール硫酸試薬をプレートに噴霧した後、110°Cで5分間加熱し、発色したガングリオシドGM3のスポットをデンストメーター (測定波長505nm) で定量化した。

〔結果〕 表-3に本発明化合物の値をコントロール (供試化合物無添加群) の値を100とした場合の相対数値で示した。

【0093】

【表3】

表-3

	糖脂質生成促進活性 (試験例2)	糖脂質含量 (試験例3)
コントロール	100	100
L-PDMP	95.2	100.7
1	85.2	—
2	130.9	—
3	98.6	—
4	71.3	—
5	122.3	131.2
25	89.2	114.5

【0094】以上の結果より、本発明化合物はコントロールに比し、シナプス形成活性が高いことが証明された。さらに本発明化合物中の何例かは、L-PDMPに比し糖脂質生成促進活性が優れていることが確認された。

【0095】＜安全性＞

## 試験例 4

マウス静脈内単回投与による安全性試験

5週齢のCrjマウスを用い、実施例の本発明化合物及びL-PDMPの安全性を検討した。具体的には、供試薬物濃度を20mg/mlとし、薬液媒体に5.0%Tween80含有生理食塩水を使用した。この条件で調製した薬液を尾静脈より注入速度1ml/minで200mg/kg投与し、一般状態を観察した。その結果、本発明化合物はL-PDMPに比し安全性が高いことが確認された。

【0096】試験例 5

ラットによる組織移行性試験

6～8週齢のWistar系ラット（雄性）を用い、本発明化合物（実施例19の化合物）とL-PDMPの組織移行性を比較した。

検出波長：218nm

カラム：DAISO PACK SP-120-5-ODS-BP

カラム温度：40℃

移動相：0.1% 酢酸溶液：メタノール＝36：64（L-PDMP）

0.1% 酢酸溶液：メタノール＝48：52（実施例19の化合物）

流速：1.0ml/min

【0098】＜結果＞実施例19の化合物及びL-PDMPの薬液投与から所定時間経過した後の、両化合物の血漿中及び骨格筋内濃度を以下の表-4～表-6に示

表-4 経口投与（100mg/kg）後の血漿中濃度

時間(min)	5	15	30	60
L-PDMP	0.01	1.36	2.10	1.44
実施例19の化合物	2.62	8.66	6.14	0.95

(単位：μg/ml 血漿)

## ＜試験方法＞

薬液投与方法：経口投与は、被検物質濃度20mg/mlの生理食塩水溶液を100mg/5ml/kgで行い、また静脈内投与は、被検物質濃度1.25mg/mlの生理食塩水溶液を5mg/4ml/kgで頸静脈内に投与することにより行った。

試料採取：薬液投与から所定の時間経過後、ラット頸静脈から採取した血液に、3.8%クエン酸ナトリウム溶液を1/10容量添加した後、遠心分離（3000rpm、15分間）し、上清を血漿試料とした。また、薬液投与から所定の時間経過後、骨格筋を両足大腿部より採取し、氷冷水を添加（4ml/g骨格筋）後、ホモジナイズし、更に同容量のアセトニトリルを加え激しく攪拌した後、遠心分離（4000rpm、10分間）し、上清を骨格筋試料とした。

【0097】組織中濃度測定：血漿試料または骨格筋試料をOASIS HLB固相抽出カラム（ウォーターズ社）で抽出した後、HPLCで定量した。HPLC分析条件は下記の通りである。

す。測定値は検体数2以上の平均値である。

【表4】

【0099】

【表5】

表-5 経口投与 (100mg/kg) 後の骨格筋内濃度

時間 (min)	5	15	30
L-PDMP	ND	3.37	5.81
実施例19の化合物	2.73	6.91	6.38

(単位:  $\mu\text{g/g}$  骨格筋) ; ND: 非検知

【0100】

【表6】

表-6 静脈内投与 (5mg/kg) 後の血漿中濃度

時間 (min)	10	25
L-PDMP	1.03	0.62
実施例19の化合物	2.24	0.56

(単位:  $\mu\text{g/ml}$  血漿)

以上の結果から、本発明化合物 (実施例19の化合物) はL-PDMPに比し血漿中濃度及び骨格筋内濃度が高

く、従って組織移行性が高いことが判明した。

【0101】

【発明の効果】本発明化合物の式 (I) で示されるアミノアルコール誘導体又は薬学的に許容されるその塩は、糖脂質の生合成の制御作用に関与する特性を有し、該特性に基づく医薬としての有用性を有するので、本発明化合物を含有する有効な医薬を提供することが出来る。特に本発明化合物のうちシナプス形成促進効果及び/又は糖脂質生合成促進作用を有する化合物は、神経突起伸展促進効果、神経細胞死防止効果、MAPキナーゼ活性化効果を有すると予想され、神経疾患治療剤として有望であり、中枢神経系疾患治療剤、特に脳保護剤若しくは脳神経賦活・保護剤として、例えば脳血管障害後遺症の治療に、また、末梢神経系疾患治療剤として、例えば代謝障害性多発性神経障害、機械的神経障害、毒性神経障害等の治療に有効である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/16

25/28

25/28

// C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 MA01  
NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16  
ZA20 ZB22 ZC52